

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006695

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-158133  
Filing date: 27 May 2004 (27.05.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 5 月 2 7 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 5 8 1 3 3

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

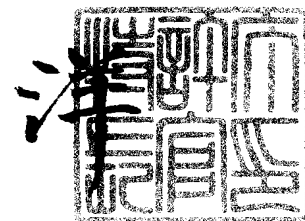
J P 2 0 0 4 - 1 5 8 1 3 3

出 願 人  
Applicant(s): 株式会社ニコン  
安達 宏昭  
佐々木 孝友  
森 勇介  
高野 和文  
井上 豪  
松村 浩由

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	0400733
【特記事項】	特許法第30条第1項の規定の適用を受けようとする特許出願
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	G03F 1/00
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 株式会社ニコン内
【氏名】	北野 博史
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府箕面市瀬川1-20-17
【氏名】	安達 宏昭
【特許出願人】	
【識別番号】	000004112
【氏名又は名称】	株式会社ニコン
【代表者】	嶋村 輝郎
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪府箕面市瀬川1-20-17
【氏名又は名称】	安達 宏昭
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪府吹田市山田西2-8-A9-310
【氏名又は名称】	佐々木 孝友
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪府交野市私市8-16-9
【氏名又は名称】	森 勇介
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪府吹田市津雲台3-4-A24-404
【氏名又は名称】	高野 和文
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪府豊中市西緑丘3-25-27
【氏名又は名称】	井上 豪
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪府茨木市橋の内2-7オークタウン東茨木2-403
【氏名又は名称】	松村 浩由
【代理人】	
【識別番号】	100094846
【弁理士】	
【氏名又は名称】	細江利昭
【電話番号】	(045)411-5641
【先の出願に基づく優先権主張】	
【出願番号】	特願2004-105375
【出願日】	平成16年 3月31日
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	049892
【納付金額】	16,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1

【物件名】 発明の新規性の喪失の例外の規定の適用を受けるための証明書  
6  
【援用の表示】 特願 2 0 0 4 － 1 0 5 3 7 5 について提出のものを援用する。  
【包括委任状番号】 9717872

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

有機結晶を、短パルスレーザ光の照射により加工する方法であって、前記有機結晶の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法。

【請求項 2】

有機結晶を、短パルスレーザ光の照射により加工する方法であって、前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分とを低温に冷却した状態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法。

【請求項 3】

前記有機結晶の被加工部分、又は前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分とを低温状態に維持する方法が、前記低温状態を維持させる部分を含む部分に、直接又は間接的に低温ガスを吹き付ける方法であることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 4】

前記有機結晶が、有機低分子、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、および核酸のうち、少なくとも一つの結晶であることを特徴とする請求項 1 から請求項 3 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 5】

加工形態が、前記有機結晶、又は前記有機結晶とそれを保持する物質の表面からの加工であることを特徴とする請求項 1 から請求項 4 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 6】

前記短パルスレーザ光の波長が前記有機結晶の短波長側の吸収端よりも短いことを特徴とする請求項 1 から請求項 5 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 7】

前記短パルスレーザ光の波長が400nm以下であることを特徴とする請求項 1 から請求項 6 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 8】

前記短パルスレーザ光のパルス幅が100ns以下であることを特徴とする請求項 1 から請求項 7 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 9】

前記短パルスレーザ光の 1 パルス当たりのエネルギー密度が1mJ/cm<sup>2</sup>以上であることを特徴とする請求項 1 から請求項 8 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工方法。

【請求項 10】

有機結晶を加工する有機結晶の加工装置であって、短パルスレーザと、前記短パルスレーザから放出される短パルスレーザ光を、被加工物である有機結晶に導き、当該有機結晶の被加工場所に照射させる光学系と、前記光学系と前記有機結晶の相対位置を変化させる機構と、前記被加工物を低温に冷却する手段とを有することを特徴とする有機結晶の加工装置。

【請求項 11】

前記被加工物を低温状態に維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器に低温ガスを吹き付ける手段であることを特徴とする請求項 10 に記載の有機結晶の加工装置。

【請求項 12】

前記被加工物を低温状態に維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器を収納する冷却容器であることを特徴とする請求項 10 に記載の有機結晶の加工装置。

【請求項 13】

前記短パルスレーザ光が照射される位置を、前記有機結晶と同時に観測する観測装置、又は測定する測定装置を有することを特徴とする請求項 10 から請求項 12 のうちいずれか

1 項に記載の有機結晶の加工装置。

【請求項 1 4】

前記観測装置、又は測定装置が可視光を用いた光学的観測装置又は光学的測定装置であり、これら観測装置、測定装置は、前記光学系と機械的に固定された関係にあり、前記観測装置、測定装置の基準点と、前記短パルスレーザー光が照射される位置が一致しており、前記観測装置、測定装置の基準点位置を観測又は測定することにより、間接的に、前記短パルスレーザー光が照射される位置を観測又は測定する機能を有することを特徴とする請求項 1 3 に記載の有機結晶の加工装置。

【請求項 1 5】

請求項 9 から請求項 1 4 のうちいずれか 1 項に記載の有機結晶の加工装置が組み込まれていることを特徴とする有機結晶の観測装置。

【請求項 1 6】

観測装置が X 線結晶構造解析装置であることを特徴とする請求項 1 5 に記載の有機結晶の観測装置。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 有機結晶の加工方法、有機結晶の加工装置、及び有機結晶の観察装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機結晶の加工方法に関するものであり、さらに詳しくは、短パルスレーザー光を有機結晶に照射することにより、有機結晶を所望の形状に加工する方法及び装置、さらには、このような有機結晶の加工装置を組み込んだ有機結晶の観測装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、無機材料の特性を上回る高機能、高性能を有する有機材料の研究が注目され、次世代有機デバイスの開発が行われている。そのためには、新しい有機材料の開発が必要不可欠であり、応用化学などの分野では、新規合成した材料の構造解析により分子立体構造を決定し、その機能を推測する。また、プロテオームと呼ばれるポストゲノム研究が盛んとなり、特に注目されるのが、構造ゲノム科学と呼ばれるタンパク質の3次元構造を解き明かそうとする研究である。タンパク質の構造や機能解析は、病気の治療や創薬に直結し、生命現象の解明につながる成果が期待される。種々の有機材料の構造や機能解析を行う際には、常温ではなく、解析対象を低温に冷却して測定を行う場合が多々存在する。その代表的な例として、有機材料の詳細な立体構造を解析する主要な手段の一つであるX線結晶構造解析が挙げられる。

【0003】

X線結晶構造解析を適用するためには、解析対象となる有機材料の単結晶が必要であり、高強度のX線照射による有機結晶の損傷を防ぐために、結晶を冷却した状態で測定を実施することがある。特にタンパク質結晶といった非常に脆い結晶を解析対象にする場合、液体窒素などの低温ガスによる冷却（ $-150^{\circ}\text{C}$ 以下の極低温）下での結晶構造解析が一般的である。

【0004】

X線結晶構造解析の測定精度は、解析対象となる有機結晶の品質、および結晶周辺の付着物の有無などによって左右される。高精度の測定を行うためには、所望の形状を有する良質な単結晶が必要である。しかしながら、多くの有機材料は、良質な単結晶を得るための結晶化条件および育成条件が確立していないため、結晶の作製が非常に困難である。また、結晶化に成功したとしても、単結晶が得られない、結晶品質に問題があるなど、目的の測定において支障が生じる。また、結晶周辺に付着している溶液や、結晶を保持する物質などは、測定精度を低下させる原因となる。

【0005】

したがって、解析対象となる有機結晶をX線結晶構造解析に適した形状に整形する、結晶品質の良好な部分のみを取り出す、あるいは測定に不要な付着物などを結晶表面から取り除く、といった加工が求められる場合がある。

【0006】

しかしながら有機材料の結晶は、無機材料の結晶と比べて軟らかくて脆いため、加工時に大きな衝撃を与えると、周辺部にひびや割れなどの損傷を生じる。中でもタンパク質結晶などの生体高分子結晶や超分子化学で扱う巨大高分子結晶は、有機結晶の中でも特に軟らかい部類に属するため、取り扱いが非常に難しい。現在用いられている有機結晶の加工手法は、当該結晶との機械的接触を要する加工手法であるが、加工精度などに大きな問題を抱えている。

【0007】

さらに、上記の機械的な加工手法は、常温下での加工を前提としたものであり、被加工物が凍結した低温状態下での加工は適応が非常に困難であった。そのため、これまで有機結晶を低温状態に冷却した後で加工の必要性が生じた場合、一旦常温に戻して加工を施すしか対処法がなかった。しかしながら、加工を行うために、低温から常温へ、また、常温

から低温へという大きな温度変化を何度も与えることによって、有機結晶に損傷が発生したり、非可逆的な構造の変化を生じたりすることがあり、所望の測定を実施できなくなる場合があった。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0008】

本発明者等は、高分子結晶の機械的な加工における問題点を解決するものとして、紫外短パルスレーザー光を照射することにより高分子結晶を加工する方法を発明し（以下「先願発明」という）、特願2003-320190号、特願2004-19516として特許出願している。

##### 【0009】

この先願発明の方法は、紫外短パルスレーザー光は、その波長が短いために光子エネルギーが高く、高分子結晶の化学結合を直接切断する加工が可能であることに着目したものであり、広く使用されている炭酸ガスレーザーやYAGレーザーを用いた加工とは、その加工原理が根本的に異なるものである。すなわち、炭酸ガスレーザーやYAGレーザーを用いた加工は、レーザー光照射部における発熱による溶解を利用して切断を行うものであり、切断面が熱によるダメージを受けるといった問題を有している。それに対して、先願発明においては、高分子結晶の化学結合を直接切断する加工であるので、熱による影響が遥かに少ない高精度で平滑な加工が達成できる。

##### 【0010】

しかしながら、先願発明においては常温下での加工を前提としたものであり、低温状態におけるX線結晶構造解析などを行う際に、冷却後に加工の必要が生じた場合、被加工物を一旦常温に戻さなければならないという問題点があった。また、加工方法によっては以下のような問題があった。第1は、被加工物を液体中や液体膜によって保持した状態で加工しようとした場合、加工中に被加工物が動く場合があり、加工面が予想したものとならない場合があることである。第2は、被加工物の周りに液体が付着している場合、短パルスレーザー光の照射によって、付着している液体が動いたり、他の部分にあった液体が回りこんでくることで、被加工物上のレーザー光照射位置や照射強度が変化したりする場合があることである。さらに、付着している液体にレーザー光が吸収される場合は、レーザーアブレーションによって照射部分の液体は除去されても、除去された部分に他の部分にあった液体が回り込んでくると次々に新しい液体を除去しなければならず、レーザー光による加工の効率を下げる場合があることである。

##### 【0011】

本発明はこのような事情に鑑みてなされたもので、先願発明を改良し、冷却された被加工物に大きな温度変化を与えることなく、固定した状態で加工でき、かつ加工効率を高めた有機結晶の加工方法及び加工装置を提供することを課題とする。さらには、この加工装置を組み込み、迅速に有機結晶の観測を行うことができる有機結晶の観測装置を提供することを課題とする。

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0012】

前記課題を解決するための第1の手段は、有機結晶を、短パルスレーザー光の照射により加工する方法であって、前記有機結晶の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法（請求項1）である。

本手段においては、有機結晶の加工に際し、有機結晶の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行うようにしている。本明細書及び特許請求の範囲という「低温」とは、被加工物が凍結する温度範囲、又は、被加工物を保持する物質が加工の際に変形したり位置変動したりすることが無い程度に硬化する温度範囲のことを示す。したがって、低温に冷却した状態は、被加工物および被加工物を保持する物質の種類に応じて適当に決定することができる。

##### 【0013】

このようにすると、有機結晶の表面に液体が付着しているような場合、特に有機結晶を液体中に保持して加工を行うような場合でも、当該液体を共に冷却して凍結させることで、短パルスレーザー光照射による液体の移動が抑制され、高い精度で加工を行うことが可能となる。また、付着している液体が照射レーザー光を吸収する場合にも、除去された液体部分に他の部分から液体が回りこんでくることが少なくなり、短パルスレーザー光の液体による吸収が少なくなって、加工効率が向上する。

#### 【0014】

また、例えば低温に冷却した状態において有機結晶の何らかの観測を行う場合、結晶温度を観測時の温度近辺に維持したまま加工を行うことにより、当該有機結晶に低温と常温間の温度サイクルを与えることなく観測と加工を繰り返すことが容易になり、大きな温度変化に伴う有機結晶の損傷や構造変化の影響を回避することが可能となる。

#### 【0015】

さらに、有機結晶が水分を含有するような材料であった場合、低温凍結状態で加工することにより、乾燥による結晶の変性などの問題を回避することも容易となる。

#### 【0016】

被加工物に照射するレーザー光としては、連続光を用いた加工は被加工物への熱の蓄積効果が大きくなるため、短パルス光であることが望ましい。短パルスレーザー光とは、低温に冷却された被加工物がレーザー照射による温度上昇によって変性・融解したり、被加工物を保持する物質がレーザー照射による温度上昇によって変形したり位置変動を発生するようなことがないようなパルス幅とパルス間隔を有するレーザー光のことを示す。

#### 【0017】

なお、本明細書及び特許請求の範囲でいう「有機結晶」には、有機低分子結晶の他、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、および核酸をはじめとする有機高分子材料の結晶が含まれる。

#### 【0018】

前記課題を解決するための第2の手段は、有機結晶を、短パルスレーザー光の照射により加工する方法であって、前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分とを低温に冷却した状態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法（請求項2）である。

#### 【0019】

本手段においては、有機結晶の被加工部分のみならず、それを保持する物質の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行う。よって、前記第1の手段の作用効果に加え、加工中に被加工物が動かないようにすることができ、目標とする加工面に沿った加工ができるようになる。本手段は被加工物を常温では液体である物質により保持するときに特に好ましい。

#### 【0020】

前記課題を解決するための第3の手段は、前記第1の手段、第2の手段であって、前記有機結晶の被加工部分、又は前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分を低温に冷却する手法が、前記冷却する部分を含む部分に、直接又は間接的に低温ガスを吹き付ける方法であることを特徴とするもの（請求項3）である。

#### 【0021】

前記第1の手段、第2の手段においては、有機結晶の被加工部分、又は有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分の冷却状態を維持させる方法については特に制限をしておらず、どのような方法でも良いが、低い冷却温度を容易に得るためには、低温ガスを吹き付けて冷却を行うことが好ましい。「間接的に」とは、例えば被加工部分を収納する容器に吹き付けることをいう。

#### 【0022】

被加工部分の好ましい冷却温度は、有機結晶の種類や使用目的などによって変化するため一概には決定できないが、一般的な冷却容器によって得られる $-20^{\circ}\text{C}$ 以下の温度を採用できる。より好ましくは、強力な冷却容器により得られる $-70^{\circ}\text{C}$ 以下の温度である。

#### 【0023】

加工した結晶に対して何らかの観測を行う場合は、観測時の結晶温度に近いことが望ましい。低温度で有機結晶の観測などを行う際には、液体窒素を用いた低温ガスを吹き付けて得られる温度に設定することが多く、その場合には被加工部分の好ましい冷却温度は $-200^{\circ}\text{C}$ ～ $-150^{\circ}\text{C}$ となる。また、液体ヘリウムを用いた極低温ガスを吹き付けて超低温度下の観測を行う場合もあり、その際には観測温度に近い $-270^{\circ}\text{C}$ ～ $-250^{\circ}\text{C}$ が望ましい。

#### 【0024】

前記課題を解決するための第4の手段は、前記第1の手段から第3の手段のいずれかであって、前記有機結晶が、有機低分子、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、および核酸のうち、少なくとも一つの結晶であることを特徴とするもの（請求項4）である。

#### 【0025】

これらの材料からなる有機結晶は、もろいものが多く、少しの剪断力を受けただけでも全体が破壊されやすい。また、大きな温度変化を何度も与えると結晶構造が変化し、損傷を受けることが多い。よって、前記第1の手段から第4の手段を応用すると、特に効果のある材料である。

#### 【0026】

前記課題を解決するための第5の手段は、前記第1の手段から第4の手段のいずれかであって、加工形態が、前記有機結晶表面からの加工であることを特徴とするもの（請求項5）である。

#### 【0027】

パルスレーザを用いる加工形態の一つとして、対象物内部の加工が挙げられる。これは、例えばパルス尖頭値が極めて高いフェムト秒オーダー（1ピコ秒未満）のパルス光を用いることにより可能であることが知られている。フェムト秒パルス光を加工対象物の内部に集光すると、加工対象物が照射光の波長において透明（線形吸収を持たない）でも、集光点においてエネルギーが吸収されて加工が可能である。しかしながら、有機結晶などの脆い材料を対象にする場合には、内部加工時における衝撃により対象物の破損を招く場合がある。したがって、加工は表面側からのみ行われるようにすることが好ましい。表面からの加工形態としては、例えば、切断、部分的除去、穿孔、改質、粉碎等が考えられる。

#### 【0028】

前記課題を解決するための第6の手段は、前記第1の手段から第5の手段のいずれかであって、前記短パルスレーザ光の波長が前記有機結晶の短波長側の吸収端よりも短いことを特徴とするもの（請求項6）である。

#### 【0029】

前記短パルスレーザ光の波長が被加工物である有機結晶の短波長側の吸収端よりも短く、有機結晶が線形吸収を有する短パルスレーザ光を用いることにより、結晶表面からの加工を確実に達成することができる。

#### 【0030】

前記課題を解決するための第7の手段は、前記第1の手段から第6の手段のいずれかであって、前記短パルスレーザ光の波長が $400\text{nm}$ 以下であることを特徴とするもの（請求項7）である。

#### 【0031】

紫外光はその波長が短いために光子エネルギーが高く、有機結晶の化学結合を直接切断する加工が可能である。レーザ加工用の光源として広く用いられている炭酸ガスレーザ（波長 $10.6\mu\text{m}$ ）やYAGレーザ（波長 $1.06\mu\text{m}$ ）などによる加工は熱的な加工であり、レーザ光照射時に被加工物は大きな温度上昇を生じる。熱変性の回避が求められる材料を加工する場合においては、これら赤外光のレーザによる加工は不適である。すなわち、好ましい短パルスレーザ光とは、その照射による加工の大半を、有機結晶の化学結合を直接切断して蒸散させることによって行わせることができるエネルギーを有するものであり、被加工物である有機結晶によって、その波長の最大値は異なる。その加工の大半を熱による融解によって行うようなものは含まれない。したがって、本発明における低温冷却は、レー

ザ光照射時における発熱効果の抑制を目的とするものではない。

#### 【0032】

有機材料中にはC－N結合が存在することが多いので、このような場合、C－N結合を切断するためには、照射する紫外短パルスレーザ光の波長は、400nm以下であることが好ましい。又、C－C結合を確実に切断することを考えると波長は340nm以下であることが望ましい。特に、有機材料がタンパク質である場合は、線形吸収を有する300nm以下の波長が好適である。

#### 【0033】

エネルギー的には紫外短パルスレーザ光の波長の下限を特に制限する必要は無いが、190nm未満となると大気中の酸素による吸収が多くなるので、190nm以上であることが好ましい。又、現在、容易に入手できる光学素子は、波長150nm未満の光を透過しないため、150nm以上の紫外短パルスレーザ光を使用することが好ましい。

#### 【0034】

この紫外短パルスレーザ光照射による加工は、基本的には分子結合を光子エネルギーにより切断し蒸散させるものであるので、加工中に加工面に大きな剪断力が働かない。この優れた性質により、有機結晶のような非常にもろい材料でも、壊すことなく加工し、きれいな加工面を得ることができる。

#### 【0035】

前記課題を解決するための第8の手段は、前記第1の手段から第7の手段のいずれかであって、前記紫外短パルスレーザ光のパルス幅が100ns以下であることを特徴とするもの（請求項8）である。

#### 【0036】

被加工物によっては、紫外短パルスレーザ光のパルス幅が100nsを超えると、発熱による悪影響を無視できなくなることがあるので、パルス幅を100ns以下とすることが好ましい。

#### 【0037】

前記課題を解決するための第9の手段は、前記第1の手段から第8の手段のいずれかであって、前記短パルスレーザ光の1パルス当たりのエネルギー密度が1mJ/cm<sup>2</sup>以上であることを特徴とするもの（請求項9）である。

#### 【0038】

短パルスレーザ光による加工過程においては、照射する短パルスレーザ光1パルスあたりのエネルギー密度（フルーエンス）によって加工特性が大きく左右される。一般に、レーザ光1パルスあたりの加工量（加工レート）はフルーエンスに対して線形性を示さない。フルーエンスが小さすぎる場合は、たとえ化学結合を切断したとしてもその後の蒸散が不十分となり、適切な加工を施すことができない。すなわち、加工を起こすためにはある閾値以上のフルーエンスが必要である。閾値以上のフルーエンスにおいては、フルーエンスの増加に伴って加工レートが増加していく。したがって、良好な加工特性を得るためには、照射される前記短パルスレーザ光のフルーエンスを適切に調整することが望ましい。

#### 【0039】

前記の好適なフルーエンスは、照射光に対する被加工物の吸収係数に依存する。吸収係数が大きいほど単位体積あたりに多くの光子が吸収されて効率的に化学結合が切断されるため、加工可能の閾値となるフルーエンスの値は小さくなる。有機結晶の吸収係数は、材料によって、また、波長によって大きく変化するので、前記の好適なフルーエンスは一概には決定できないが、400nm以下の波長範囲では1mJ/cm<sup>2</sup>以上のフルーエンスを採用できる。前記適切なフルーエンスにおいて短パルスレーザ照射を実施することにより、レーザ光1パルスあたりに被加工物表面から深さ1nm以上の領域にわたって加工の影響を及ぼすことが可能である。

#### 【0040】

前記課題を解決するための第10の手段は、有機結晶を加工する有機結晶の加工装置であって、短パルスレーザと、前記短パルスレーザから放出される短パルスレーザ光を、被

加工物である有機結晶に導き、当該有機結晶の被加工場所に照射させる光学系と、前記光学系と前記有機結晶の相対位置を変化させる機構と、前記被加工物を低温に冷却する手段を有することを特徴とする有機結晶の加工装置（請求項１０）である。

【００４１】

本手段においては、光学系と有機結晶の相対位置を変化させる機構を使用して、短パルスレーザ光を有機結晶の被加工場所に照射し、光学系と有機結晶の相対位置を変化させながら、所定の形状に有機結晶を加工することが可能となる。そして、被加工物を冷却する手段を有しているので、前記第１の手段、第２の手段に代表される手法により被加工物の加工を行うことができる。

【００４２】

前記課題を解決するための第１１の手段は、前記第１０の手段であって、前記被加工物の冷却状態を維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器に低温ガスを吹き付ける手段であることを特徴とするもの（請求項１１）である。

【００４３】

本手段においては、装置内で前記第３の手段を実施しながら加工を行うことができる。

【００４４】

前記課題を解決するための第１２の手段は、前記第１０の手段であって、前記被加工物の冷却状態を維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器を収納する冷却容器であることを特徴とするもの（請求項１２）である。

【００４５】

本手段においては、冷却容器に有機結晶又はその保持容器を収納して冷却して加工を行うことができる。

【００４６】

前記課題を解決するための第１３の手段は、前記第１０の手段から第１２の手段のいずれかであって、前記短パルスレーザ光が照射される位置を、前記有機結晶と同時に観測する観測装置、又は測定する測定装置を有することを特徴とするもの（請求項１３）である。

【００４７】

本手段においては、短パルスレーザ光が集光される位置を、有機結晶と同時に観察又は測定することができるので、有機結晶のどの場所に短パルスレーザ光が照射されているかを観察又は測定することができ、これにより、所望の加工を行うことが容易となる。

【００４８】

前記課題を解決するための第１４の手段は、前記第１３の手段であって、前記観測装置、又は測定装置が可視光を用いた光学的観測装置又は光学的測定装置であり、これら観測装置、測定装置は、前記光学系と機械的に固定された関係にあり、前記観測装置、測定装置の基準点と、前記短パルスレーザ光が照射される位置が一致しており、前記観測装置、測定装置の基準点位置を観測又は測定することにより、間接的に、前記短パルスレーザ光が照射される位置を観測又は測定する機能を有することを特徴とするもの（請求項１４）である。

【００４９】

照射されるレーザ光が紫外短パルスレーザ光である場合、特殊の光変換装置又は光検出器を使用しないと、その照射位置を観察又は測定することができず、被加工物のどの点に照射されているのかが判別できない。そこで、本手段においては、観測装置、測定装置側に基準点（通常３次元）を設け、その基準点に紫外短パルスレーザ光が集光するようにし、その基準点を被加工物と同時に観測するようにしている。よって、可視光により被加工物上の紫外短パルスレーザ照射位置を知ることができる。基準位置は、例えば、観測装置、測定装置の光軸と垂直な２次元方向には目盛り線を設けて基準位置とし、光軸方向では合焦位置を基準位置とすることができる。

【００５０】

前記課題を解決するための第15の手段は、前記第9の手段から第14の手段のいずれかの有機結晶の加工装置が組み込まれていることを特徴とする有機結晶の観測装置（請求項15）である。

#### 【0051】

低温状態において有機結晶の観測を行う場合、加工のために常温に戻す操作を行うと、大きな温度変化によって有機結晶が損傷したり、構造が変化したりするときがある。本手段においては、有機結晶の観測手段に、本発明の有機結晶の加工装置を組み込み、加工前後において観測対象に対して大きな温度変化を与えることなく、迅速に観測を行うことができる。

#### 【0052】

前記課題を解決するための第16の手段は、前記第15の手段であって、観測装置がX線結晶構造解析装置であることを特徴とするもの（請求項16）である。

#### 【0053】

X線結晶構造解析装置は、有機結晶の構造解析に最も良く用いられている観測装置の一つであり、これに本発明の有機結晶の加工装置を組み込み、加工が終わったらすぐに観測を行うことができ、有機結晶の構造解析を正確に行うことができる。X線回折装置の他に、電子線回折装置や中性子線回折装置といった観測装置にも本発明の有機結晶の加工装置を組み込むことが可能である。

#### 【0054】

なお、本明細書及び特許請求の範囲でいう「X線結晶構造解析装置」には、シンクロトン放射光を用いた構造解析装置が含まれる。

#### 【発明の効果】

#### 【0055】

以上説明したように、本発明によれば、低温状態を維持したまま被加工物を加工でき、かつ被加工物を固定した状態で高い効率で加工できる有機結晶の加工方法及び加工装置を提供することができる。さらには、この加工装置を組み込み、迅速に有機結晶の観測を行うことができる有機結晶の観測装置を提供することができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0056】

以下、本発明の実施の形態の例を、図を用いて説明する。図1は本発明の実施の形態の1例である有機結晶の加工装置の概要図である。短パルスレーザ光源1から放出された短パルスレーザ光9は、シャッタ2、強度調整素子3、照射位置制御機構4、集光光学系5を介して、試料容器6中に入れられた有機結晶8に集光照射される。試料容器6は、ステージ7に搭載され、光軸方向をz軸として、x-y-z直交座標系でx軸、y軸、z軸の3次元方向の移動が可能とされていると共に、z軸の周りに回転可能となっている。また、より多様な加工形状を可能にしたい場合は、z軸に加えて、x軸又はy軸の周りに回転可能とする構成にしてもよい。有機結晶8の表面に集光照射された短パルスレーザ光により、有機結晶の加工が行われる。加工に先立ち冷却装置である低温ガス噴射装置Cより液体窒素が試料容器6に吹き付けられ、これにより有機結晶8が-150℃以下に冷却される。

#### 【0057】

有機結晶の中には、上述したようにC-N結合を有するものがあり、それらの結晶中のC-N結合を切断して加工を行うためには、使用するレーザ光の波長は400nm以下であることが好ましい。一方、レーザ光の照射に必要な各種光学素子は、波長150nm未満の光を効率的に透過しないため、波長150nm未満のレーザ光を用いることは好ましくない。したがって、照射するレーザ光の好ましい波長範囲は150nm以上400nm以下である。また、C-C結合を確実に切断することを考えると波長は340nm以下であることが望ましい。一方、レーザ光の波長が190nm未満となると、大気中の酸素による吸収が存在するために空気中のレーザ光の伝播が難しくなるという問題点が生じる。即ち、より好ましい紫外短パルスレーザ光の波長は190nm以上340nm以下の範囲となる。

#### 【0058】

有機材料による光の吸収を、タンパク質を例に挙げて説明する。図2に代表的なタンパク質であるニワトリ卵白リゾチーム水溶液(1mg/ml)の紫外光領域における吸収係数を示す。300nm以下で吸収が増加しはじめ、まず270nm~280nm付近にピークを持ち、一旦250nm付近でやや吸収が小さくなった後、より短波長になると急激に吸収が大きくなる。

#### 【0059】

波長が300nm以下の範囲では照射光がタンパク質分子中の結合に大きな影響を与え、しかも結晶内部まで浸透せずに表面層で効率的に吸収されるため、光の照射された表面部分でのみ分解が進み、周辺部位への影響の少ない加工が可能となる。すなわち、タンパク質材料における、さらにより好ましい短パルスレーザー光の波長は300nm以下となる。

#### 【0060】

使用可能なガスレーザーの例として、F<sub>2</sub>レーザー、ArFエキシマレーザー、KrFエキシマレーザー、XeClエキシマレーザー、XeFエキシマレーザー等が挙げられる。また、レーザー光の高調波を使用する例として、Nd:YAGレーザーの第3高調波、第4高調波、第5高調波、第6高調波、Nd:YVO<sub>4</sub>レーザーの第3高調波、第4高調波、第5高調波、第6高調波、Ti:Sレーザーの第2高調波、第3高調波、第4高調波、第5高調波、エルビウム添加ファイバーレーザーの第4高調波、第5高調波、第6高調波、第7高調波、第8高調波、イットリビウム添加ファイバーレーザーの第3高調波、第4高調波、第5高調波、第6高調波、Arイオンレーザーの第2高調波、第3高調波なども使用できる。

#### 【0061】

これらの高調波発生回路は周知のものであるが、その一例を図3を用いて説明する。これは、波長193nmの光を発生させる固体レーザー装置であり、波長1547nmの半導体レーザーの光を、ファイバーアンプや半導体アンプなどで増幅し、その増幅した1547nmの基本波を、波長変換光学系により第8高調波に波長変換し193nmの光を得るものである。半導体レーザーやファイバーアンプ等の光増幅部分の説明はここでは説明しないが、例えば特開2000-200747号公報等に記載されて公知となっている。

#### 【0062】

図3では、ファイバーアンプ等で増幅された基本波が波長変換結晶101に入射し、基本波の一部の光が第2高調波に波長変換される。波長変換結晶101としては、LB0(LiB<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)、PPLN(Periodically Poled LiNbO<sub>3</sub>)、PPKTP(Periodically Poled KTiOPO<sub>4</sub>)などある。

#### 【0063】

波長変換結晶101から射出した基本波と第2高調波は、波長変換結晶102に入射し、基本波と第2高調波の一部が第3高調波に波長変換される。波長変換結晶102としては、LB0、PPLN、PPKTPなどがある。

#### 【0064】

波長変換結晶102から射出した基本波と第2高調波と第3高調波の光は、ダイクロイックミラー331に入射し、基本波と第2高調波は透過し、第3高調波は反射される。ダイクロイックミラー331を透過した第2高調波はダイクロイックミラー332で反射され、波長変換結晶103に入射し第2高調波の一部が第4高調波に波長変換される。波長変換結晶103としては、LB0、PPLN、PPKTPなどがある。

#### 【0065】

波長変換結晶103から射出した第4高調波は、ダイクロイックミラー333で反射され、ダイクロイックミラー331およびミラー304で反射されてダイクロイックミラー333を透過した第3高調波とほぼ同軸になり、波長変換結晶104に入射し、第3高調波と第4高調波の一部が第7高調波に波長変換される。波長変換結晶104としては、BB0( $\beta$ -BaB<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)などがある。

#### 【0066】

波長変換結晶104から射出した第7高調波はダイクロイックミラー334で反射され、ダイクロイックミラー331、332を透過してミラー301、302、303で反射されて、ダイクロイック

クミラー334を透過した基本波とほぼ同軸になり、波長変換結晶に105に入射する。そして、基本波と第7高調波の一部が、第8高調波である193nmの光に波長変換される。波長変換結晶105としては、LBO、CLBO ( $\text{CsLiB}_6\text{O}_{10}$ )、BBOなどあるが、これらに限定されない。

#### 【0067】

なお、図3に示す光学系では、レンズや波長板の記載を省略しているが、実際の光学系では所望の場所に配置されている。この光学系の一部を使用すれば、第2高調波、第3高調波、第4高調波、第7高調波をも形成することができる。第5高調波、第6高調波を形成する回路は別にあるが、公知であるので説明を省略する。又、図3に示す光学系は、図1に示す短パルスレーザー光源1の一部とされている。

#### 【0068】

被加工物に照射するレーザー光は、連続光ではなく、短パルス光であることが望ましい。連続光によるレーザー加工は基本的に熱加工であり、前述の理由により発熱による損傷が問題となる有機結晶の加工には適していない。また、パルス光のパルス時間幅は短いことが好ましく、定量的に書くと、半値全幅100ns以下であることが好ましい。100nsを超えると、発熱による悪影響を無視することができない場合がある。さらに好ましくは、100fs以上10nm以下のパルス幅であり、いわゆるナノ秒パルスレーザー、ピコ秒パルスレーザー、フェムト秒パルスレーザーがこれに相当する。

#### 【0069】

短パルスレーザー光による加工の過程においては、照射する短パルスレーザー光1パルスあたりのエネルギー密度（フルーエンス）によって加工特性が大きく左右される。一般に、短パルスレーザー光1パルスあたりの加工量（加工レート）はフルーエンスに対して線形応答を示さない。フルーエンスが小さすぎる場合は、たとえ化学結合を切断したとしてもその後の蒸散が不十分となり、加工を施すことができない。すなわち、短パルスレーザー光による加工を起こすためにはある閾値以上のフルーエンスが必要である。閾値以上のフルーエンスにおいては、フルーエンスの増加に伴って加工レートが増加していく。したがって、良好な加工特性を得るためには、照射される前記短パルスレーザー光のフルーエンスを適切に調整しなければならない。

#### 【0070】

前記の好適なフルーエンスは、照射光に対する被加工物の吸収係数に依存する。吸収係数が大きいほど単位体積あたりに多くの光子が吸収されて効率的に化学結合が切断されるため、加工閾値となるフルーエンスの値は小さくなる。図2に一例を示したように、有機材料の吸収係数は波長によって大きく変化するので、前記の好適なフルーエンスは照射光の波長によって異なる。また、有機材料の種類によっても吸収係数は大きく異なるため、好適なレーザー光の波長の範囲は、有機材料の種類によって変化する。

#### 【0071】

生体高分子材料の結晶については、150nm以上210nm未満の波長範囲における好ましいフルーエンスは、 $1\text{ mJ}/\text{cm}^2$ 以上、210nm以上240nm未満の波長範囲では $10\text{ mJ}/\text{cm}^2$ 以上、240nm以上300nm未満の波長範囲では、 $100\text{ mJ}/\text{cm}^2$ 以上、300nm以上400nm以下の波長範囲では $1\text{ J}/\text{cm}^2$ 以上が採用できる。

#### 【0072】

前記適切なフルーエンスにおいて短パルスレーザー光照射を実施することにより、紫外短パルスレーザー光1パルスあたりに結晶表面から深さ1nm以上の領域にわたって加工の影響を及ぼすことが可能である。

#### 【0073】

短パルスレーザー光は単発で照射しても、あるいは複数発を繰り返し照射してもよい。複数発のパルスの照射を行う場合の加工速度は、パルス繰り返し周波数によって変化する。繰り返し周波数が小さくなりすぎると高い加工速度が得られない。一方、繰り返し周波数が大きくなりすぎると発熱による悪影響が生まれる可能性がある。加工速度と加工特性の両立という観点から、1Hz以上10MHz以下のパルス繰り返し周波数が好適である。したがって、短パルスレーザー光パルスを被加工物の同一箇所にも複数発照射する場合、同一箇所に照射され

る光パルスの時間間隔は100ns以上となる。また、加工中に適宜パルス繰返し周波数を変化させることも可能である。

#### 【0074】

複数発のパルスレーザ光を繰返し照射する場合、照射するパルスの数は、加工目的に応じて自由に設定できる。したがって、合計の照射時間は特に制限されない。

#### 【0075】

有機結晶への照射パルス数は短パルスレーザ光源1と有機結晶8の間に設置されたシャッタ2により制御することが可能である。各加工目的に必要な数の光パルスのみを有機結晶に照射することにより、より好ましい加工状態を達成できる。

#### 【0076】

有機結晶への照射光強度は強度調整素子3により調整することが可能である。この手段としてはポラライザーと半波長板の組み合わせなどがある。複数発のパルス光を照射することによってレーザスポット径よりも大きい面積の加工を行う場合などは、レーザスポット位置を被加工物に対し相対移動させながら加工を行う。第1の方法は、ステージ7を適宜移動させることである。第2の方法は、照射位置制御機構4を用いて、有機結晶8上におけるレーザスポット位置を光軸に垂直な方向に走査する方法であり、照射位置制御機構4は、ガルバノミラー、ポリゴンミラー、音響光学偏向器などがある。前記2つの方法を同時に採用してレーザスポット位置と有機結晶8の位置を共に移動させることも可能である。レーザスポット位置を有機結晶8に対し相対移動させながら加工を行う場合、その相対速度は照射光の繰返し周波数、被加工物の吸収係数などに応じて適宜設定できる。

#### 【0077】

短パルスレーザ光に対して被加工物を相対的に回転させながら前記加工を行う場合、ステージ7を回転させることにより、被加工物を回転させながら加工を行うことができる。好ましい相対回転速度は照射光の繰返し周波数、有機結晶の吸収係数などに依存する。

#### 【0078】

レーザスポット位置を被加工物に対し相対的に移動および回転させることで、多様な加工形状を達成することができる。特に、円筒面および球面を有する形状に加工する際の、具体的な移動および回転方向と得られる加工形状の例を、図1のようにx-y-z直交座標系でz軸方向から短パルスレーザ光を有機結晶に照射する場合をもとに説明する。

#### 【0079】

第1の方法としては、有機結晶8をz軸に対して回転させながら、短パルスレーザ光を固定した状態で照射することである。第2の方法としては、有機結晶8は固定した状態で、照射位置制御機構4を用いて、有機結晶8上におけるレーザスポット位置をxy面内で円状に走査しながら、短パルスレーザ光を照射することである。これら第1の方法又は第2の方法を用いることにより、z軸方向を回転中心軸とする円筒面を形成することができる。

#### 【0080】

第3の方法としては、ステージ7をx軸、y軸に適宜移動させながら、短パルスレーザ光を固定した状態で照射することである。第4の方法としては、有機結晶8上におけるレーザスポット位置をxy面内で適宜移動させながら、短パルスレーザ光を照射することである。これら第3の方法又は第4の方法を用いることにより、x軸あるいはy軸方向を回転中心軸とする部分的な円筒面、又は部分的な球面を形成することができる。

第5の方法としては、上記第1の方法から第4の方法のいずれかに、有機結晶8をx軸またはy軸に対して回転させる動作を加えたものである。第5の方法を用いることにより、球面を形成することができる。

#### 【0081】

第3の方法および第4の方法では、有機結晶8におけるレーザ照射面と反対側の面の加工ができないため、部分的な球面までしか形成できないが、有機結晶8をx軸またはy軸に対して回転させる動作を加えることにより、被加工物の全面にわたって球面を形成することが可能となる。

#### 【0082】

上記のすべての方法においては、有機結晶8とレーザスポット位置を固定した状態で短パルスレーザ光を所定時間照射し、短パルスレーザ光の照射を止めて被加工物を相対移動および回転するという一連の工程を交互に繰り返して行ってもよい。また、複数の方法を併用してもよい。

#### 【0083】

なお、上記の操作方法と得られる加工形状は、本加工装置を用いて実施可能な加工形状の例の一部であり、並進移動と回転移動を適宜組み合わせることによって、平面および非球面の曲面を有する多様な加工形状を達成することができる。

#### 【0084】

短パルスレーザ光9は結像光学系を用いることにより、有機結晶上に点状あるいは線状などに集光することができる。被加工物表面におけるレーザ光のスポット径は、被加工物の種類や形状、加工目的によって適宜変更できる。使用する集光光学系5は照射光用の反射鏡、照射光を効率的に透過させることのできるレンズおよびプリズム、などのいずれでもよい。

#### 【0085】

光ファイバーを用いて短パルスレーザ光9を伝搬させることも可能である。光ファイバーは使用するレーザ光を効率よく透過する材料であること、導入する光により破壊されない強度を持つこと、が必要とされる。光ファイバーの形状は中空であってもよい。光ファイバーからの出力光を直接被加工物に照射することも可能であるほか、一旦レンズなどで集光して被加工物に照射することもできる。

#### 【0086】

被加工物となる有機結晶の中には、タンパク質結晶のように、結晶中に水を含有するなど、乾燥に弱い材料がある。この場合、乾燥による変性や損傷を防ぐため、常温時における加工時における好ましい結晶の状態としては、結晶育成溶液中や保存液中に配置された状態、密閉された容器中に配置された状態などが挙げられた。一方、本発明では、低温ガス噴射装置Cより噴射される液体窒素により低温凍結状態となっているため、結晶中の水分が蒸発することがなく、乾燥による問題を回避することができる。

#### 【0087】

図4に、乾燥に弱く、常温では液体中にて安定して存在する有機結晶の被加工物を加工する状態の例を示す。なお、以下の(a)～(c)に示すように有機結晶を保持した場合、さらにこれらを保持装置ごと試料容器に入れてレーザ光照射を行うこともある。

#### 【0088】

(a)は、液体中に存在する有機結晶をループで掬って表面張力により液体を薄膜化し、その上で有機結晶に直接短パルスレーザ光を照射して加工を行う方法である。この状態で、このループを低温下に置くと、薄膜化した液体と有機結晶が冷却され凍結する。この状態で矢印で示すようにレーザ光を照射して加工を行う。

#### 【0089】

この場合には、有機結晶が表面張力という非常に弱い力で拘束されているだけなので、凍結させない状態で加工を行おうとすると、加工の際に発生する蒸散物が放出される際の微弱な力により被加工物である有機結晶が揺れて加工面が予定とおりにならず、かつ加工面が溶液の部分まで到達すると液体薄膜が破断する恐れがある。又、有機結晶の表面に液体が付着している場合には、有機結晶を凍結させないで加工を行うと、付着している液体の移動により所望の加工を達成できない場合がある。しかし、凍結させて加工を行うことにより、このような問題を解決することができる。

#### 【0090】

(b)は、短パルスレーザ光を効率よく透過させるキャピラリ中に有機結晶を収納し、キャピラリを通して、有機結晶に短パルスレーザ光を照射して加工を行う方法である。この場合も、有機結晶の表面に液体が付着していると、有機結晶と表面の液体を冷却させないで加工を行うと、液体の移動により有機結晶を効率よく加工することが難しい場合があ

るが、結晶表面の液体を凍結させて加工を行うことにより、このような問題を解決することができる。

#### 【0091】

(c)は、ガラス基板の上に液滴を形成し、その上に有機結晶を浮かべて、有機結晶に短パルスレーザー光を照射して加工を行う方法である。この場合には、有機結晶が液滴の上に浮かんでいるだけなので、液滴を凍結させない状態で加工を行おうとすると、加工の際に発生する蒸散物が放出される際の微弱な力により有機結晶が揺れて加工面が予定どおりにならず、又、有機結晶の表面に液体が付着している場合には、その液体を凍結させないで加工を行うと、液体の移動により効率的な加工ができないことがある。しかし、凍結させて加工を行うことにより、このような問題を解決することができる。

#### 【0092】

以上では常温において液体中で安定に存在する有機結晶の例を説明したが、本発明の効果は、そのような特定の有機結晶のみに、あるいは特定の材料保持方法のみに限定されるものではない。

#### 【0093】

図5に、有機結晶の加工の例を示す。(a)は切断であり、切断部に短パルスレーザー光を照射し、材料の化学結合を切断すると共に蒸散により切断部を除去して切断を行う。切断された有機結晶は、X線回折測定や有機・バイオデバイスなどに使用できる。(b)は除去であり、所定の形状の領域に短パルスレーザー光を照射してその領域部分を蒸散させたり、その領域の境界に沿って切断を行うことにより、所定部分を除去する。残った有機結晶は、X線回折測定や有機・バイオデバイスなどに使用できる。なお、(b)以下の図において、(a)と同じハッチングを施した部分は、それぞれ(a)と同じ、有機結晶、短パルスレーザー光照射部を示す。

#### 【0094】

(c)は穿孔であり、所定部分に短パルスレーザー光を照射することにより孔開けを行う。孔の開いた有機結晶は、有機・バイオデバイスなどに使用できる。(d)は改質であり、所定部分に短パルスレーザー光を照射することにより、意図的に照射部分の材料本来の性質を消失させるものである。この有機結晶はX線回折測定や有機・バイオデバイスなどに使用することができる。

#### 【0095】

これらの加工を一種類あるいは複数組み合わせる使用することにより得られる加工後の有機結晶の好ましい状態は、有機結晶の使用目的によって様々である。例として、X線回折測定の場合を説明する。X線結晶構造解析では、解析対象となる有機結晶が高品質な単結晶であり、さらに、その形状としては、結晶の縦、横、高さの長さの比が1に近いことが望ましい。そこで、加工後の好ましい結晶状態としては、まず、変性および損傷などの無い単結晶であることが挙げられる。次に、その結晶の形状が、立方体あるいはそれに近い形状、円筒形あるいはそれに近い形状、さらには球形あるいはそれに近い形状であることが望ましい。

#### 【0096】

その他の用途として、X線トポグラフィは回折強度が強い回折面で測定する必要があるが、結晶の自然面とは異なる場合が多い。通常は結晶を傾けて回折面をX線に垂直となるように試料を保持するが、より好ましくは目的の回折面が得られるように結晶を加工することが挙げられる。また、結晶の非線形効果を用いた光の波長変換などでは、ある特定の角度で結晶を切り出して使用することが一般的であり、このような場合にも、所望の方位に沿った加工面を有する形状とすることが好ましい。

#### 【0097】

ところで、有機結晶である被加工物を加工する場合、短パルスレーザー光が被加工物の何処に照射されているかを確認する必要がある。そこで、光学顕微鏡などによる観察装置と組み合わせる使用することが好ましい。

#### 【0098】

光学顕微鏡を用いたときの例を図6に示す。(a)に示す光学系においては、短パルスレーザシステム11(図1の符号1~4に対応)からの短パルスレーザ光を、集光光学系5を介して所定の箇所に照射する。ステージ7は図1において説明したような機能を有しており、有機結晶8の入った試料容器6がステージ7上に載置されている。照明光源12からの可視光は、反射光13で反射され、試料容器6をケラー照明する。有機結晶8は、光学顕微鏡の対物レンズ14、接眼レンズ15を介して眼16により目視される。

#### 【0099】

光学顕微鏡の光軸位置には、十字状のマークが形成されており、光軸位置が目視できるようになっている。そして、光学顕微鏡の焦点位置(合焦位置、すなわち、目視したときピントが合う物面)は固定されている。集光光学系5により集光された短パルスレーザ光は、光学顕微鏡の光軸位置で、かつ光学顕微鏡の焦点位置に集光されるようになっている。よって、ステージ7上に被加工物を載置し、光学顕微鏡でその像を観察した場合、ピントが合っており、かつ十字マークの中心にある位置に、短パルスレーザシステム11からの短パルスレーザ光が集光されるようになっている。なお、短パルスレーザシステム11、集光光学系5、及び光学顕微鏡部の相対位置関係は固定されており、ステージ7のみがこれらの固定系に対して相対的に移動可能とされている。

#### 【0100】

よって、加工を行いたい場所が光学顕微鏡の光軸位置でかつ合焦位置となるようにステージ7を移動させながら加工を行うことにより、所望の場所の加工、及び所望の形状の加工を行うことができる。もし、自動的に加工を行わせたいのであれば、光学顕微鏡に自動焦点調整装置をつけてステージ7をその指令により駆動すると共に、ステージ7の予め定められた所定部分が光学顕微鏡の光軸になるように、ステージ7を駆動するようにすればよい。または、初めに基準となる位置を合わせた後、サーボ機構によりステージ7を2次元又は3次元に駆動するようにしてもよい。

#### 【0101】

この装置においても、冷却装置である低温ガス噴射装置Cが設けられており、そこから噴出される液体窒素により試料容器6が冷却され、それに伴って有機結晶8が低温に冷却される。この状態で、有機結晶8を観察しながら加工を行う。

#### 【0102】

図7は、短パルスレーザシステムを光学顕微鏡と組み合わせた他の例を示す図である。この例においては、短パルスレーザ光を、光学顕微鏡の光軸に沿って、有機結晶に照射するようにしている。短パルスレーザシステム11から放出された短パルスレーザ光9は、集光光学系5を通過した後、ビームスプリッタ17に入射して反射され、光学顕微鏡の光軸に沿って有機結晶に照射される。光学顕微鏡そのものは、図6に示したものと同一構成であるが、可視光はビームスプリッタ17を直進し、対物レンズ14、接眼レンズ15を介して眼16により観察される。短パルスレーザ光の集光位置が、光学顕微鏡の光軸上であって、光学顕微鏡の合焦位置となっている点、短パルスレーザシステム11、集光光学系5と光学顕微鏡との位置関係が固定されたものであることは、図6に示したものと同一である。

#### 【0103】

すなわち、図6に示した実施の形態では、短パルスレーザ光は有機結晶を斜めに照射しているのに対し、本実施の形態では、有機結晶を垂直照射している点が異なり、それを実現するためにビームスプリッタ17が設けられている。これにより、加工精度が正確になる。その他の、照射位置検出等の機能は図6に示したものと同一であるのでその説明を省略する。

#### 【0104】

図6に示した実施の形態では、冷却装置として低温ガス噴射装置Cを使用していたが、図7に示す実施の形態においては、冷却装置として冷却容器C'を使用している。この冷却容器は、その中に冷凍機を有するか、冷凍機と配管でつながっており、その内部を-20℃以下に冷却するような構造となっている。レーザ光が透過する部分の材質は、石英等

の、レーザ光を効率よく透過させる材質で形成されている。この冷却容器C'の中に試料容器6が置かれているので、試料容器6が冷却され、それに伴って有機結晶8が低温に冷却される。この状態で、有機結晶8を観察しながら加工を行う。

#### 【0105】

又、図7に示した構成の変形として、ビームスプリッタ17を、対物レンズ14と接眼レンズ15の中間におき、対物レンズ14を集光レンズとして使用し、集光光学系5を省略するような構成も考えられる。又、ステージ7の真上に短パルスレーザシステム11、集光光学系5を設置して、有機結晶を垂直照射し、ステージ7の下方から可視光により被照射物を照明すると共に、光学顕微鏡をステージ7の下方に設けるような構成も考えられる。

#### 【0106】

図8に、試料観測装置であるX線結晶構造解析装置に、有機結晶の加工装置を組み込んだ例を示す。X線結晶構造解析装置の本体部21には、ステージ22が設けられており、その上に測定サンプルである有機結晶23が載置されている。X線発生装置24からのX線は、スリット25で絞られた後、有機結晶23に照射され、照射面で回折されたX線が、検出器26で検出されてX線回折パターンが観測される。試料の位置合わせ等のために、試料監視用カメラ27が設けられている。このX線結晶構造解析装置においても、測定サンプルである有機結晶23を冷却するために、冷却装置である低温ガス噴射装置Cが設けられ、これから噴出される低温ガスによって有機結晶23を低温に冷却してから、冷却状態を維持したまま加工とX線回折を実施する。

#### 【0107】

この実施の形態においては、X線結晶構造解析装置の本体部21に、短パルスレーザシステム11からの短パルスレーザ光が、反射ミラー28を介して集光光学系5により集光され、有機結晶23を照射して、加工を行う。ステージ22は、図1におけるステージ7の機能を有し、その移動により、有機結晶23を所定の形状に加工する。加工方法は、前述のようなものである。但し、試料の位置合わせは、眼によらず、試料監視用カメラ27の撮像に基づいて行われる。

#### 【0108】

有機結晶のX線結晶構造解析を行う場合、当該結晶は通常図4(a)あるいは(b)に示すような測定用の治具に移されてX線結晶構造解析装置にマウントされる。しかしながら、前述の通り、有機結晶は育成および操作が難しいため、育成当初より存在していた欠陥や損傷などに加え、移管操作時に新たに発生する損傷も加わり、X線結晶構造解析装置に配置されて冷却された結晶には明らかに劣悪な結晶品質の部位を含むことがある。このような場合、結晶品質が高いと思われる部位だけに限定してX線を照射する措置をとることが多いが、損傷の場所によっては対応できないことがある。また、結晶周辺の付着物や結晶保持用の治具は測定精度を低下させる原因となる。

#### 【0109】

原理的にもっとも好ましい方法は、X線の通過領域に高品質な単結晶部のみが存在するように冷却状態のまま結晶及び結晶周辺の付着物を加工してから測定を行うことであるが、これまでの加工手法では実現が極めて困難であった。

#### 【0110】

しかしながら、本発明によるレーザを用いた加工手法は、機械的な接触を、また、常温と低温間の温度サイクルを必要としない加工を提供するものであり、本発明を適用することにより、図4(a)および(b)中に配置された冷却状態の結晶をその場で容易に加工することが可能である。加工の前後において、その場で、有機結晶23にX線発生装置24からX線が照射されることによって、X線回折パターンを検出することができる。もし、加工状態が不十分で、良好なX線回折パターンが得られなかった場合には、すぐその場で、冷却状態のまま再び有機結晶の再加工を行うことができる。

#### 【実施例】

#### 【0111】

#### （実施例 1）

本発明による加工方法の基本的な特性を調べるために、図 1 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザー光をタンパク質であるホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ（P E P C）の単結晶に照射した。それにより、結晶を 2 つに切断した。

##### 【0112】

育成した P E P C 結晶を図 4（a）に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、P E P C 結晶、結晶を支えている溶液、ループに液体窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却した。加工前の結晶の写真を図 9（a）に、その模式図を図 9（b）に示す。

##### 【0113】

低温ガスを噴射し続けた状態で、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径  $20\mu\text{m}$ 、エネルギー密度  $50\text{mJ}/\text{cm}^2$  のレーザー光を、 $0.5\text{mm}/\text{sec}$  でスポットを移動させながら約 100 万ショット照射して、凍結した P E P C 結晶、溶液と共にナイロン製のループを縦に半分に切断した。切断後の写真を図 9（c）に示す。P E P C 結晶がきれいに切断されていることが分かる。

##### 【0114】

同様の装置構成と手法により、タンパク質であるヒトリゾチームの単結晶を、低温に冷却した状態で切断できることも確かめられた。

#### （実施例 2）

図 1 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザー光を膜タンパク質の単結晶（A c r B 結晶）に照射した。それにより、結晶を 2 つに切断した。

##### 【0115】

育成した A c r B 結晶を図 4（a）に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、A c r B 結晶、結晶を支えている溶液、ループに液体窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却した。加工前の結晶の写真を図 10（a）に、その模式図を図 10（b）に示す。

##### 【0116】

低温ガスを噴射し続けた状態で、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径  $20\mu\text{m}$ 、エネルギー密度  $50\text{mJ}/\text{cm}^2$  のレーザー光を、 $0.5\text{mm}/\text{sec}$  でスポットを移動させながら約 100 万ショット照射して、凍結した A c r B 結晶、溶液と共にナイロン製のループを縦に半分に切断した。切断後の写真を図 10（c）に示す。A c r B 結晶がきれいに切断されていることが分かる。

#### （実施例 3）

図 8 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザー光照射によりタンパク質単結晶（卵白リゾチーム結晶）を加工する前後で、X 線回折パターンの測定を行い、得られるデータを比較した。X 線回折パターンの測定には、X 線発生器として理学電機社製 ultraX18（電圧 50kV、電流 100mA）、検出器として RAXIS IV<sup>++</sup>を用いた。各測定において、結晶と検出器の距離は 150mm、検出角度  $2^\circ$ 、測定時間 10 分/ $2^\circ$ 、測定角度の範囲は  $20^\circ$  とした。

##### 【0117】

育成した卵白リゾチーム結晶を図 4（a）に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、卵白リゾチーム結晶、結晶を支えている溶液、ループに液体窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却し、X 線結晶構造解析装置にセットした。加工前の結晶の写真を図 11（a）に、その模式図を図 11（b）に示す。

##### 【0118】

未加工の結晶の X 線回折パターン測定後に、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径  $20\mu\text{m}$ 、エネルギー密度  $50\text{mJ}/\text{cm}^2$  のレーザー光を、スポット位置を円形状に移動させながら、かつ結晶がセットされている回転ステージを回転させることにより、合計約 500 万ショットのレーザー光パルスを結晶、結晶周辺の凍結した溶液、ループに照射して、結晶を直径約  $300\mu\text{m}$  の球形状に加工した。加工後の写真を図 11（c）に示す。損傷を与

えることなく卵白リゾチーム結晶が球形状に加工されていることが分かる。このような加工形状は、常温下においても機械的な加工手法では達成が極めて困難であった。この状態で、上記未加工の結晶の測定と同様の条件でX線回折パターンの測定を行った。

#### 【0119】

さらに、この球形状の結晶に対して、再度繰り返し周波数3.4kHz、パルス幅約1ns、スポット径20 $\mu$ m、エネルギー密度50mJ/cm<sup>2</sup>のレーザー光を約100万パルス照射することにより追加工を行い、結晶を直径約150 $\mu$ mの球形状に整形した。加工後の写真を図11(d)に示す。この追加工後の結晶についても、同様の条件でX線回折パターンの測定を行った。

#### 【0120】

上記の一連のレーザー加工とX線回折パターン測定は、全て液体窒素を用いた低温ガスを卵白リゾチーム結晶に噴射し続けた状態で行った。

#### 【0121】

図11(a)、(b)、(c)の3種類の状態についてのX線回折パターンの測定結果をまとめたものを表1に示す。I/sigmaは、結晶のサイズに依存するため、(a)、(b)、(c)の順に値が小さくなっているが、回折分解能、格子定数、モザイシティ、データの完全性、Rmergeについては大きな値の変化はなかった。これらより、レーザー加工による結晶への重大な損傷は無いことが実証された。

#### 【0122】

##### 【表1】

表1 :加工前後におけるニワトリ卵白リゾチーム結晶のX線回折パターンの測定結果

	(a)	(b)	(c)
回折分解能 (Å)	1.9	1.9	1.9
格子定数 (Å)	a=77.39 c=37.50	a=77.39 c=37.50	a=77.41 c=37.53
モザイシティ	0.356	0.313	0.271
データの完全性 (%)	68.4	69.4	70.3
Rmerge (%)	4.2	3.1	3.3
I/sigma	30.1	27.6	20.1

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0123】

【図1】 本発明の実施の形態の1例である有機結晶の加工装置の概要図である。

【図2】 卵白リゾチーム水溶液 (1mg/ml) の紫外域における吸収係数を示す図である。

【図3】 高調波発生回路の例を示す図である。

【図4】 有機結晶の被加工物を加工する状態の例を示す図である。

【図5】 有機結晶の加工の例を示す図である。

【図6】 短パルスレーザーシステムと光学顕微鏡と組み合わせて使用するようにした例を示す図である。

【図7】 短パルスレーザーシステムと光学顕微鏡と組み合わせて使用するようにした例を示す図である。

【図8】 X線結晶構造解析装置に、有機結晶の加工装置を組み込んだ例を示す図であ

る。

【図 9】 本発明の第 1 の実施例において P E P C 結晶を切断した前後の状態の写真を示す図である。

【図 1 0】 本発明の第 2 の実施例において A c r B 結晶を切断した前後の状態の写真を示す図である。

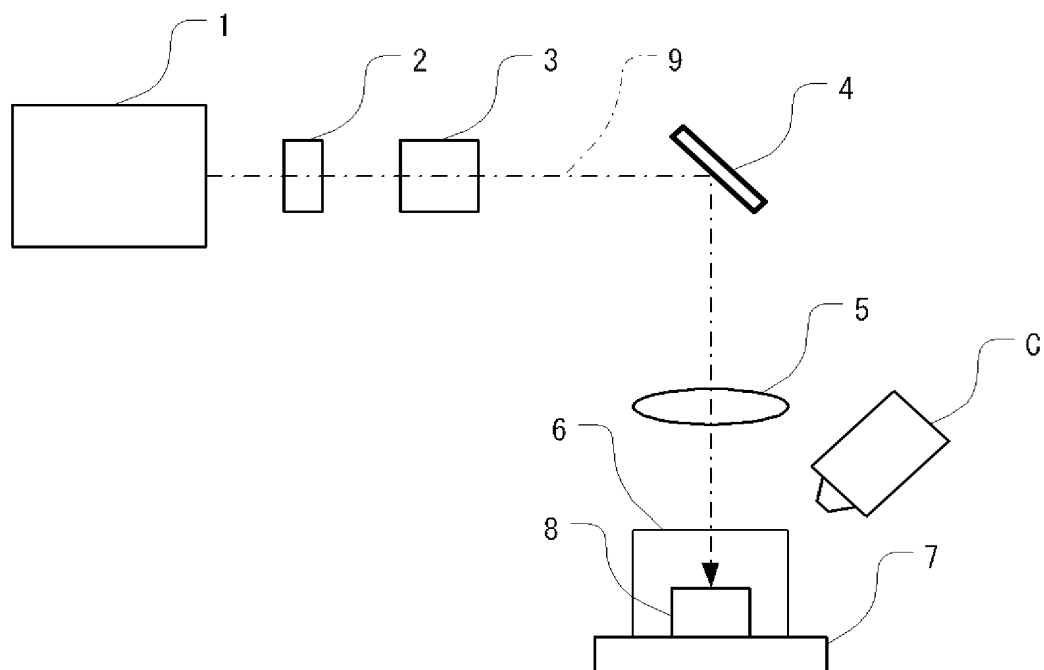
【図 1 1】 本発明の第 3 の実施例において卵白リゾチーム結晶を加工した前後の状態の写真を示す図である。

【 0 1 2 4 】

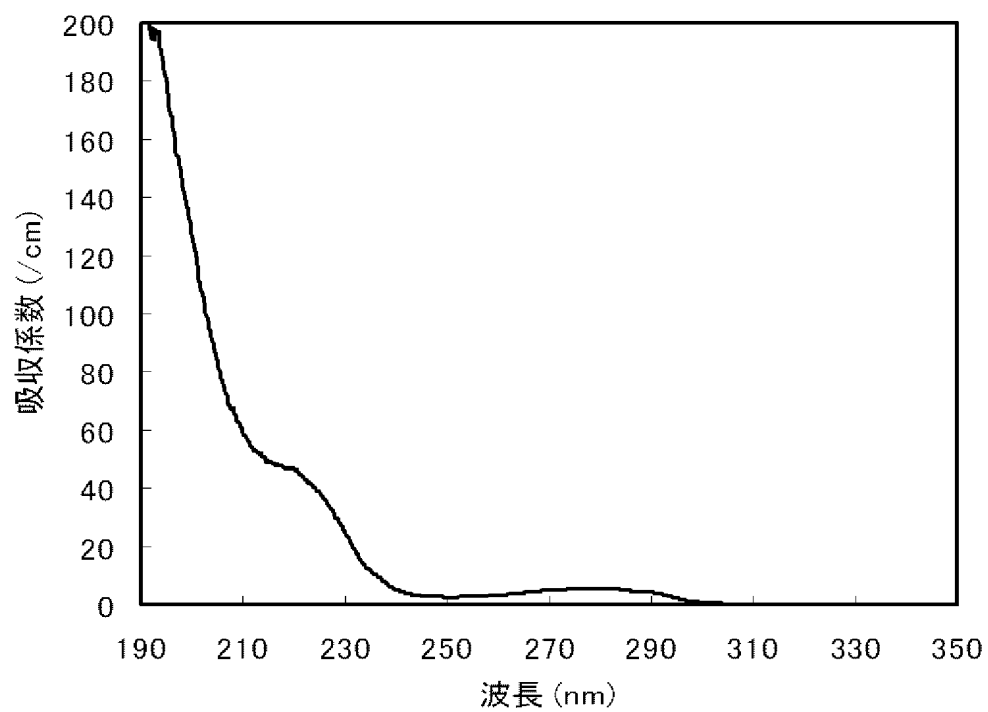
1 … 短パルスレーザー光源、2 … シャッター、3 … 強度調整素子、4 … 照射位置制御機構、5 … 集光光学系、6 … 試料容器、7 … ステージ、8 … 有機結晶、9 … 短パルスレーザー光、1 1 … 短パルスレーザーシステム、1 2 … 照明光源、1 3 … 反射鏡、1 4 … 対物レンズ、1 5 … 接眼レンズ、1 6 … 眼、1 7 … ビームスプリッター、2 1 … X線回折装置本体部、2 2 … ステージ、2 3 … 有機結晶、2 4 … X線発生装置、2 5 … スリット、2 6 … 検出器、2 7 … 試料監視用カメラ、2 8 … 反射ミラー、1 0 1 ～ 1 0 5 … 波長変換結晶、3 0 1 ～ 3 0 3 … ミラー、3 3 1 ～ 3 3 4 … ダイクロイックミラー、C … 低温ガス噴射装置、C ’ … 冷却容器

【書類名】 図面

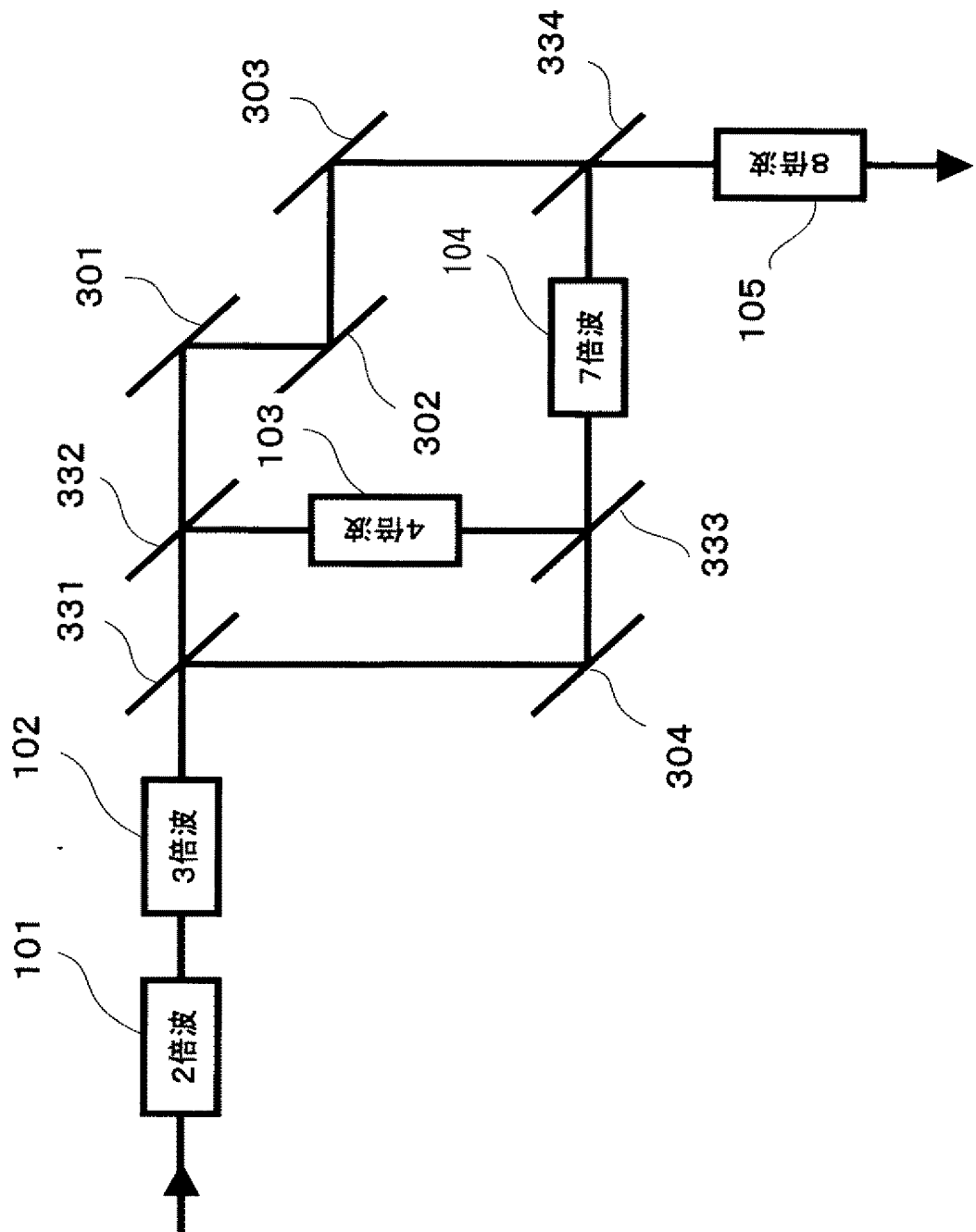
【図 1】



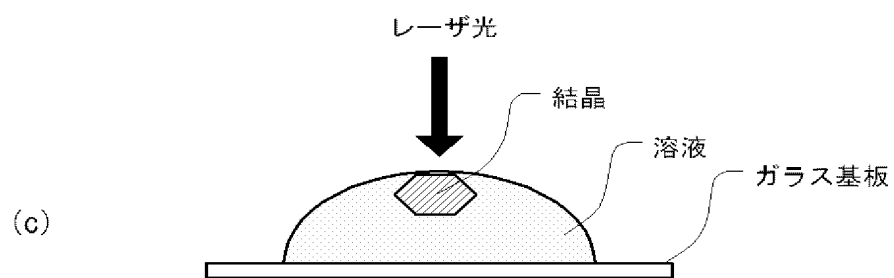
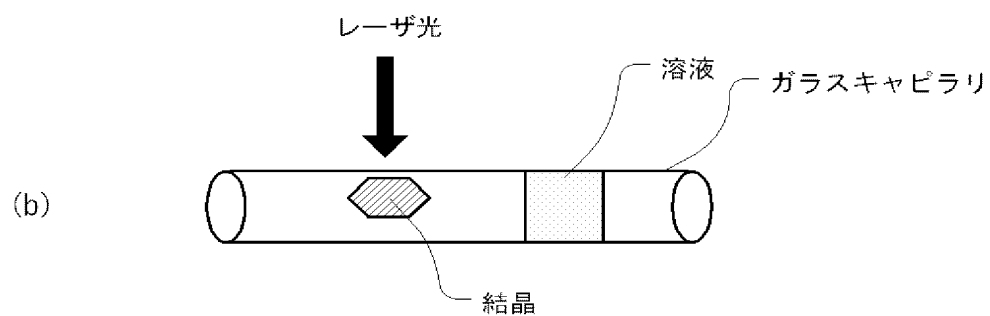
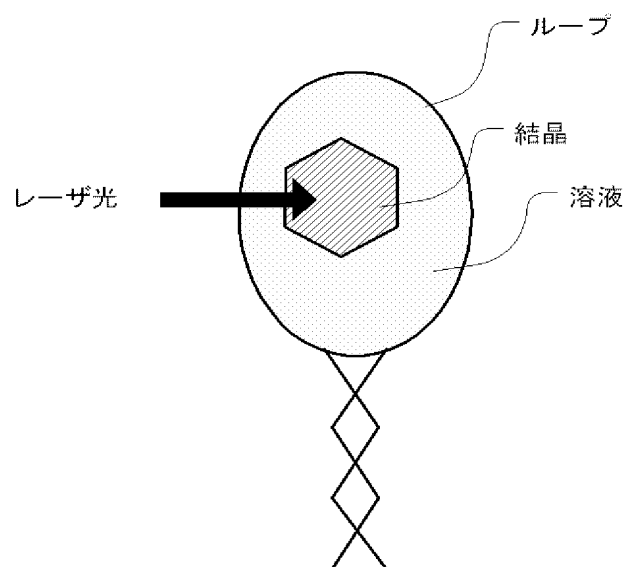
【図 2】



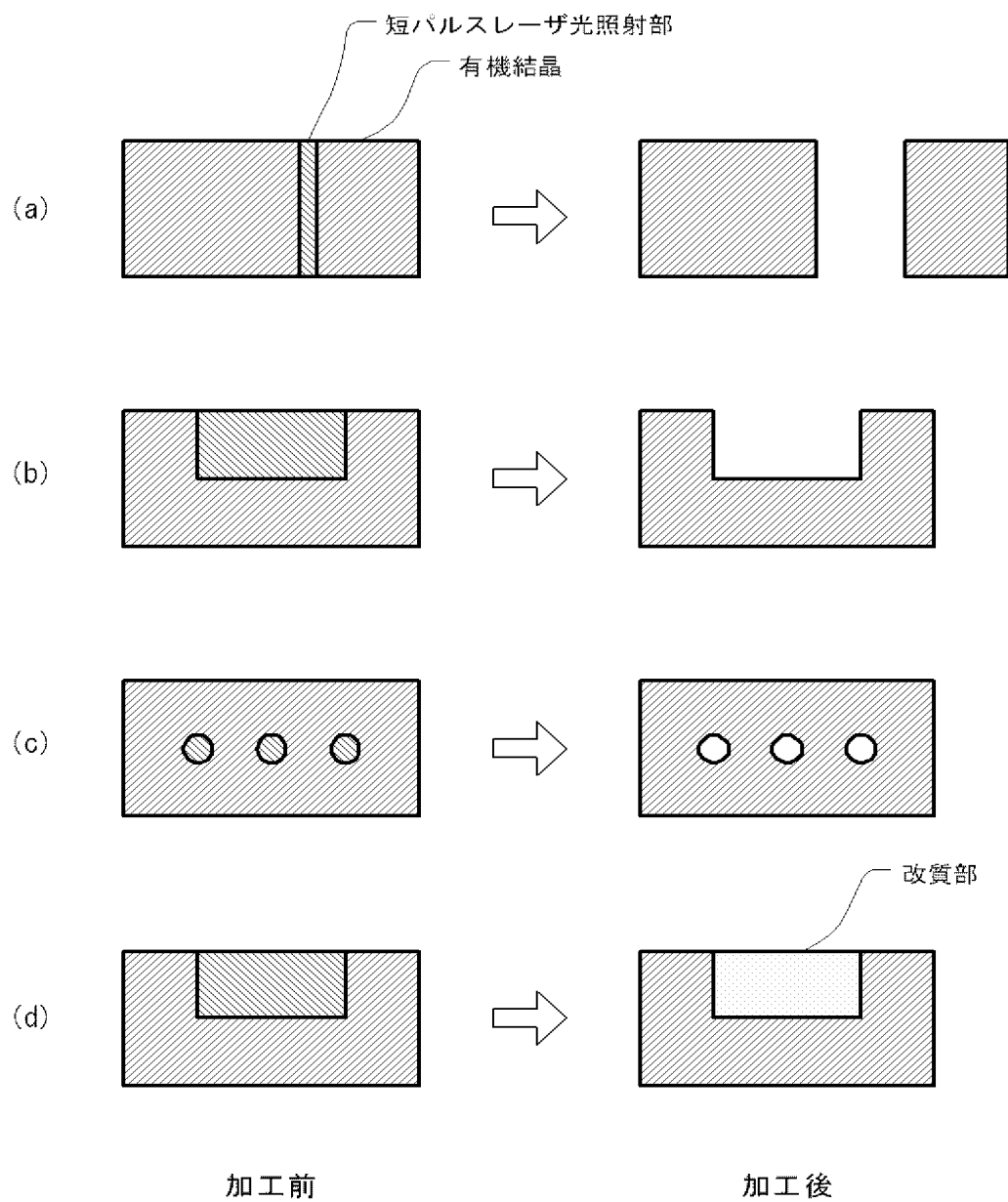
【图 3】



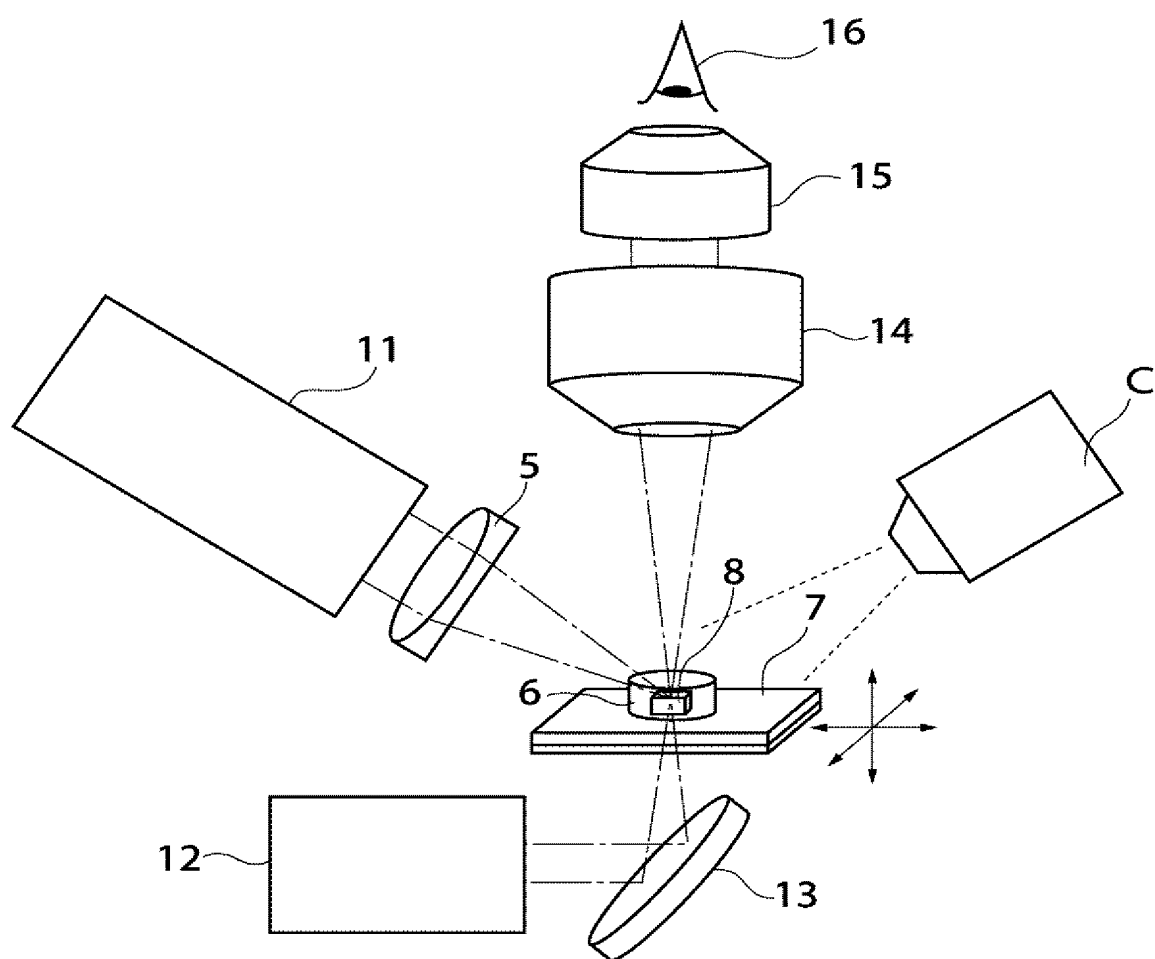
【 図 4 】



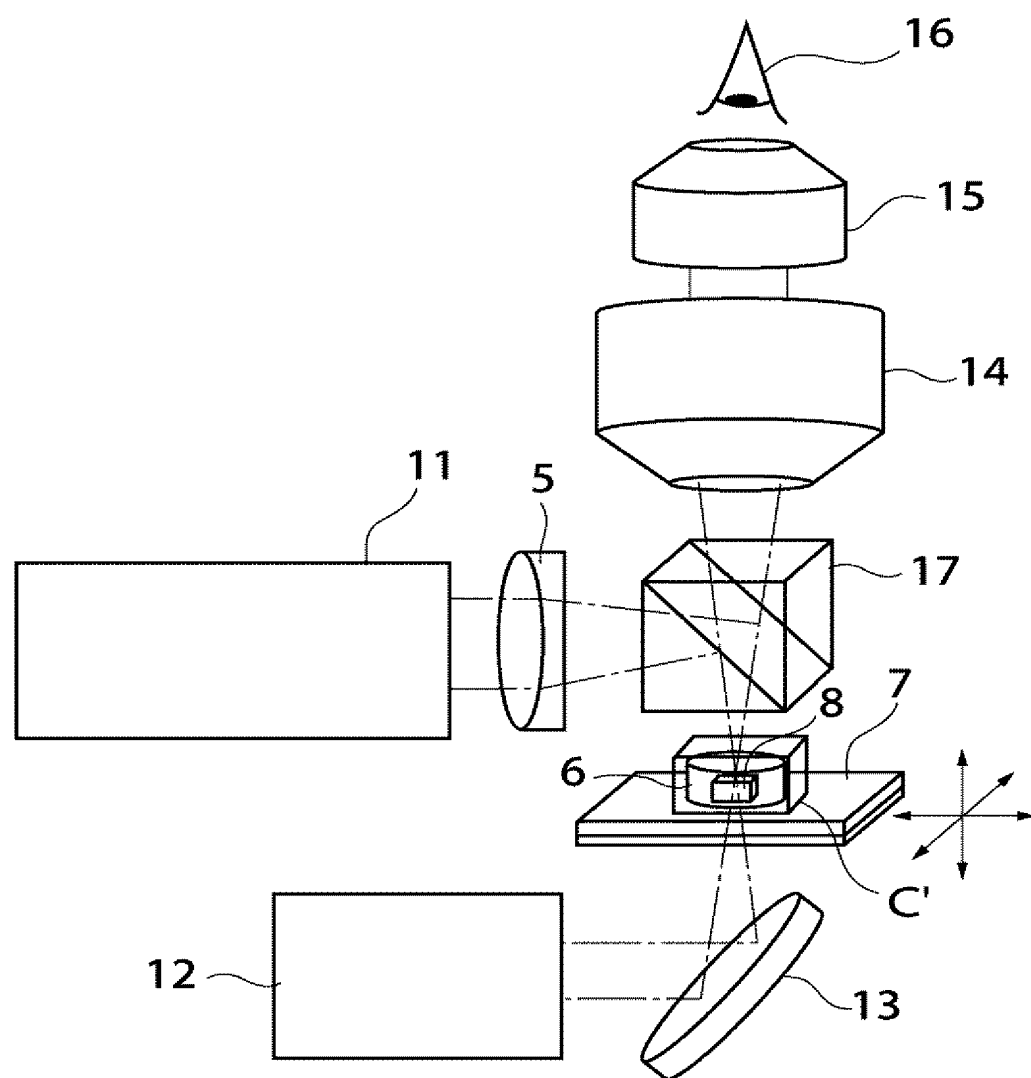
【図 5】

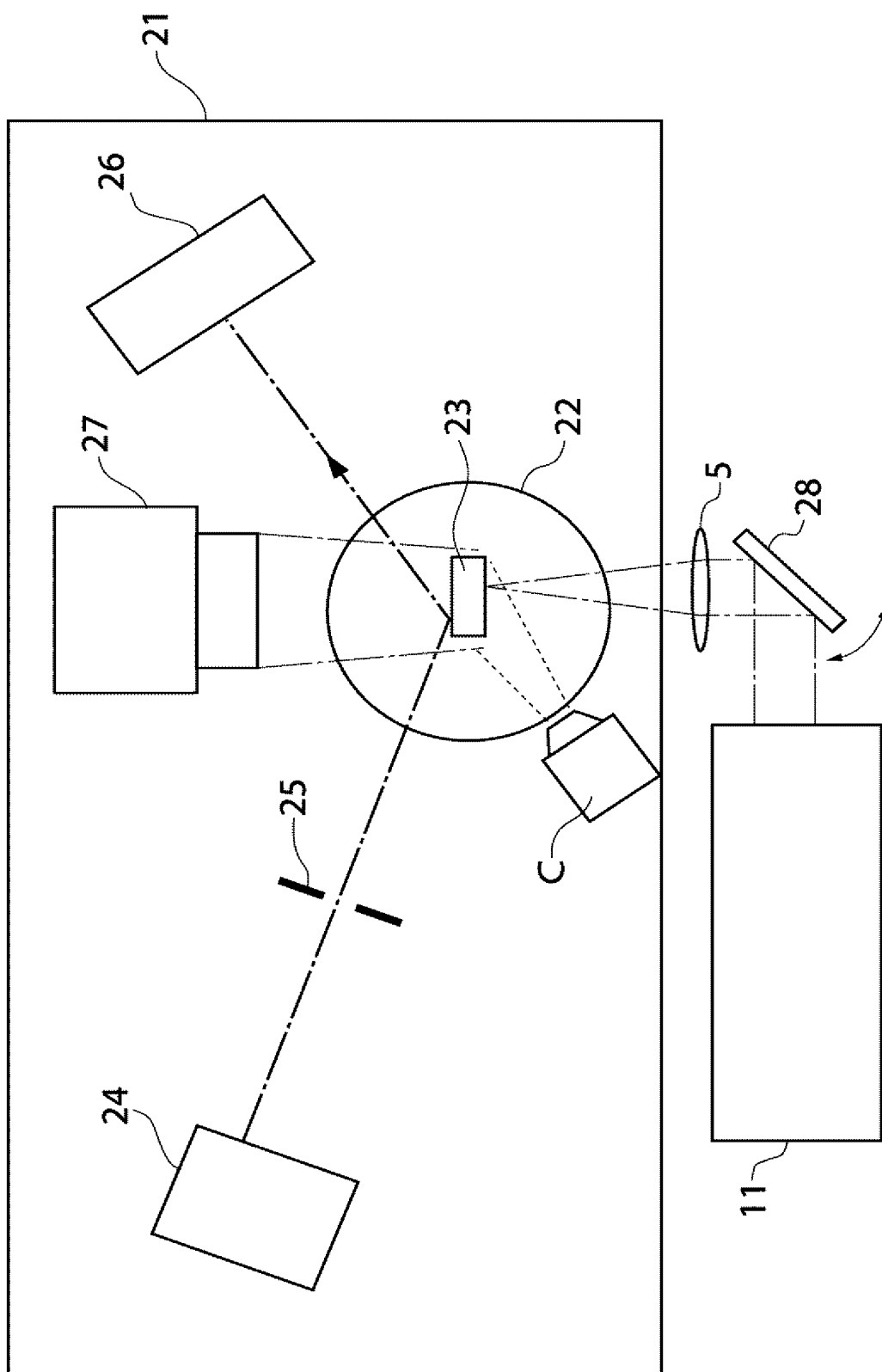


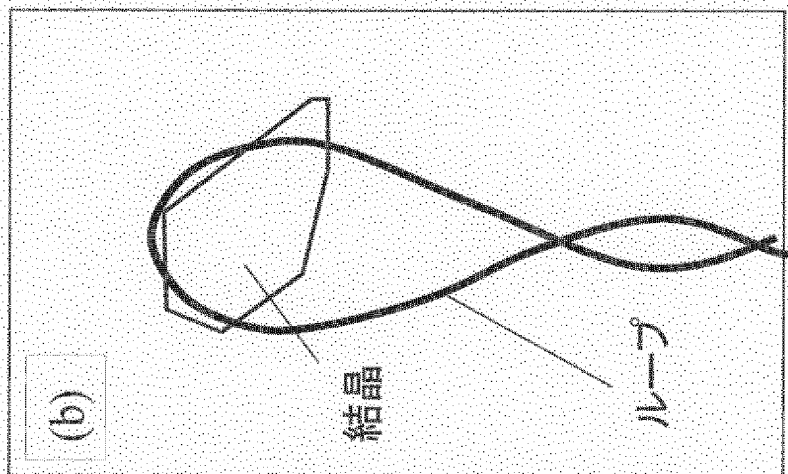
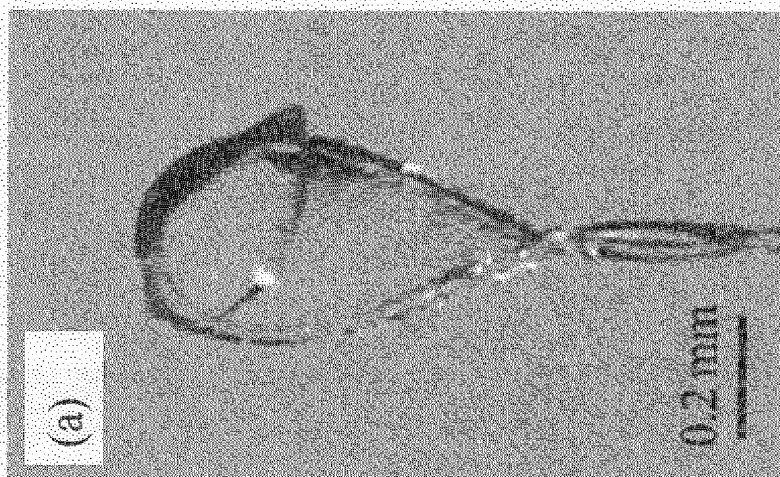
【図 6】

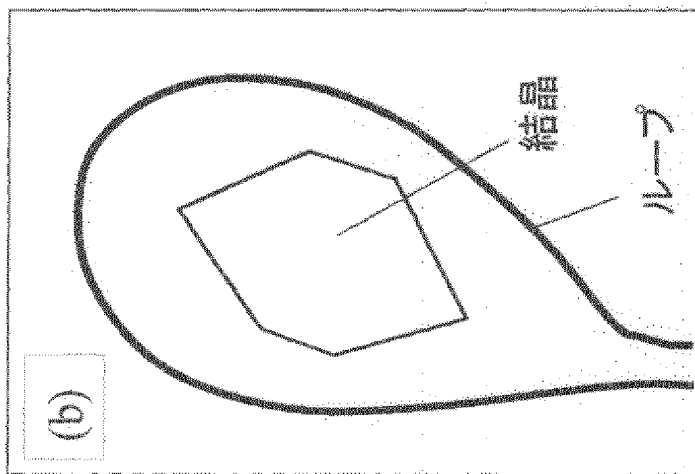


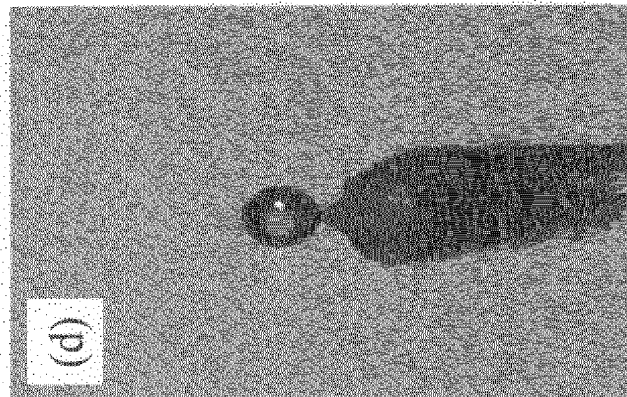
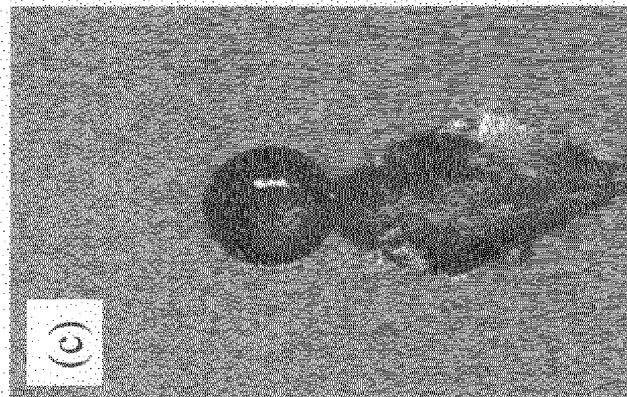
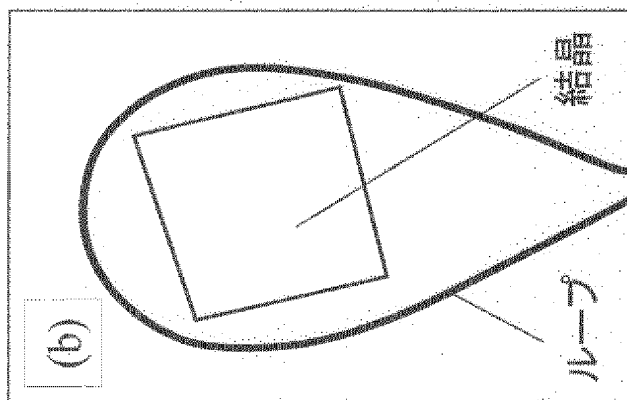
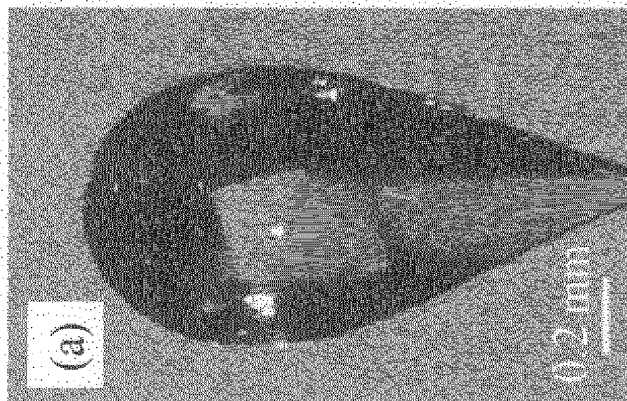
【図 7】











【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 被加工物を固定した状態で加工でき、かつ使用する短パルスレーザー光による加工効率を高めた有機結晶の加工方法及び加工装置を提供する。

【解決手段】 短パルスレーザー光源 1 から放出された短パルスレーザー光 9 は、シャッタ 2、強度調整素子 3、照射位置制御機構 4、集光光学系 5 を介して、試料容器 6 中に入れられた有機結晶 8 へと集光照射される。試料容器 6 は、ステージ 7 に搭載され、光軸方向を z 軸として、x-y-z 直交座標系で x 軸、y 軸、z 軸の 3 次元方向の移動が可能とされていると共に、z 軸の周りに回転可能となっている。有機結晶 8 の表面に集光照射された短パルスレーザー光により、有機結晶 8 の加工が行われる。加工に先立ち冷却装置である低温ガス噴射装置 C により液体窒素が試料容器 6 に吹き付けられ、これにより有機結晶 8 が  $-150^{\circ}\text{C}$  以下に冷却される。

【選択図】 図 1

## 出願人履歴

0 0 0 0 0 4 1 1 2

19900829

新規登録

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号

株式会社ニコン

5 0 2 3 1 1 3 2 1

20040203

住所変更

5 0 4 1 2 7 7 8 4

大阪府箕面市瀬川1丁目20番17号

安達 宏昭

5 9 2 0 0 6 2 2 4

19911206

新規登録

大阪府吹田市山田西2丁目8番 A 9 - 3 1 0 号

佐々木 孝友

5 9 8 0 5 8 2 9 8

19980501

新規登録

大阪府交野市私市8-16-9

森 勇介

5 0 3 3 3 2 5 6 9

20030911

新規登録

大阪府吹田市津雲台 3 - 4 - A 2 4 - 4 0 4

高野 和文

5 0 3 3 3 2 5 7 0

20030911

新規登録

大阪府豊中市西緑丘 3 - 2 5 - 2 7

井上 豪

5 0 3 3 3 2 5 8 1

20030911

新規登録

大阪府茨木市橋の内 2 - 7 オークタウン東茨木 2 - 4 0 3

松村 浩由